

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

AN 93-162094 [20] WPIDS

CR 98-433754 [37]

DNC C93-071644

TI Nucleus-contg. powder, controlling leaching-out of drug - consists of fine particle nucleus coated with water-soluble high molecular cpd(s). and physiologically active substance.

DC A96 B07

PA (TAKE) TAKEDA CHEM IND LTD

CYC 1

✓ PI JP 05092918 A 930416 (9320)* A61K009-14 <--
 JP 2820829 B2 981105 (9849) 11 pp A61K009-50
 ADT JP 05092918 A JP 92-84891 920306; JP 2820829 B2 JP 92-84891 920306
 FDT JP 2820829 B2 Previous Publ. JP 05092918
 PRAI JP 91-68727 910307
 IC ICM A61K009-14; A61K009-50
 ICS A61K009-16; A61K047-26; A61K047-38
 AB JP05092918 A UPAB: 980916

Powder, or extract, consists of a fine-particle nucleus coated with a water-soluble high molecular cpd(s). and at least one physiologically active substance and has a grain size of practically up to 500 microns. Nucleus is pref. spherical. High molecular cpd. is pref. a cellulose deriv(s).; and/or content is pref. 0.1-50 wt.%. In the prepn. of the powder, fine-particle nuclei are coated with a mixed soln. of the high molecular cpd. and active substance. Pref. a powder spraying agent is scattered while the mixed soln. is sprayed. Granular, tablet and capsule agents pref contain the nucleus-contg. powder. Water-soluble high molecular cpds. pref include hydroxypropyl cellulose, polyvinyl pyrrolidone, hydroxypropyl methyl cellulose, Na carboxymethyl cellulose, Na arginate or PVA.

USE/ADVANTAGE - Powder has a good formulating property, with little variation of the amt. needed and controls the drug-releasing property even with small grain sizes. Method is easy and convenient

FS CPI

FA AB; DCN

MC CPI: A03-A01; A12-V01; B04-C02A2; B04-C02D; B04-C03A; B04-C03B; B12-M06; B12-M10A; B12-M11G

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本国特許庁 (J P)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-92918

(43)公開日 平成5年(1993)4月16日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A61K 9/14	C	7329-4C		
	K	7329-4C		
9/16	E	7329-4C		
	K	7329-4C		
	G	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数7 (全10頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平4-84891	(71)出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22)出願日	平成4年(1992)3月6日	(72)発明者	伊藤 俊一 大阪府吹田市山田東4丁目41番5-10 06号
(31)優先権主張番号	特願平3-68727	(72)発明者	上西 直幸 大阪府大阪市城東区今福東3丁目12番2 -204号
(32)優先日	平3(1991)3月7日	(72)発明者	柏原 俊夫 大阪府吹田市千里山松が丘3丁目5番70 6号
(33)優先権主張国	日本(JP)	(74)代理人	弁理士 鎌田 充生

(54)【発明の名称】 有核散剤およびその製造方法

(57)【要約】

【目的】 粒子径の小さな散剤において、薬物の溶出性を制御する。

【構成】 細粒状の核に、水溶性高分子、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、少なくとも一種の薬物を含む混合液を噴霧して被覆し、粒子径が実質的に500 μ m以下の有核散剤を得る。細粒状の核は球状であってもよい。有核散剤は、混合液を噴霧しながら、粉状散布剤を散布する方法によって得られる。有核散剤は、そのまま、または顆粒剤、錠剤およびカプセル剤として使用される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 細粒状の核に、水溶性高分子と共に少なくとも1種の生理活性物質が被覆され、かつ粒子径が実質的に500 μ m以下である有核散剤。

【請求項2】 細粒状の核が球状である請求項1記載の有核散剤。

【請求項3】 水溶性高分子がセルロース誘導体である請求項1記載の有核散剤。

【請求項4】 水溶性高分子の含量が0.1～50重量%である請求項1記載の有核散剤。

【請求項5】 細粒状の核を、水溶性高分子および少なくとも1種の生理活性物質を含む混合液で被覆する有核散剤の製造方法。

【請求項6】 混合液を噴霧しながら、粉状散布剤を散布する請求項5記載の有核散剤の製造方法。

【請求項7】 請求項1記載の有核散剤を含有する顆粒剤、錠剤又はカプセル剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、食品・医薬品・農業などの分野において、生理活性物質の溶出を適度にコントロールできる有核散剤およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 一般に、食品・医薬品・農業などの薬物放出制御システム（ドラッグデリバリーシステム）に関する検討が数多く行われている。特に経口投与剤形において、顆粒剤は、錠剤よりも、胃排出速度、吸収性において固体差がみられず、また食事の影響も殆ど受けない。そこで、経口投与剤を顆粒剤とし、錠剤に顆粒を配合したり【ドラッグ・デベロップメント・アンド・インダストリアル・ファーマシー（Drug Development and Industrial Pharmacy）、9(7)、1379-1396(1983)参照】、カプセルに顆粒を充填したカプセル剤としている。

【0003】 顆粒剤に関し、特開昭63-222121号公報には、薬物、ヒドロキシプロピルセルロースおよびエタノール可溶性の可塑剤とを押し出し成形し、顆粒剤を製造する方法が開示されている。この方法では、柔軟性を付与するため、多量の可塑剤が使用されている。特開昭63-99009号公報には、薬物含有固体粒子を転動させながら、結合剤の水溶液又はアルコール溶液を噴霧し、かつ胃及び腸で容易に溶解しない疎水性固体微粒子を散布する方法が開示されている。この方法では、持続性の長い顆粒剤が得られる。

【0004】 特開昭63-222112号公報には、薬物、エタノール不溶性の水溶性高分子物質およびエタノール可溶性の水溶性高分子物質を含有する持続性顆粒の製剤が開示されている。この方法では、エタノール不溶性の水溶性高分子が多量に必要であり、例えば、その実施例では55%以上のエタノール不溶性の水溶性高分子

が使用されている。

【0005】 特開昭63-243036号公報には、ケイ酸カルシウムとヒドロキシプロピルメチルセルロースの胃内滞留型の持続性顆粒が開示されている。この方法は、粉末であるケイ酸カルシウムを見掛け比重が1.0以下となるように、乾式で製剤化されている。

【0006】 さらに、本出願人は、特開平2-174931号公報において、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの分散液を核顆粒に噴霧し、有核顆粒を得る方法を提案した。この方法により得られた顆粒は強度が強くしかも崩壊性に優れている。

【0007】 ヨーロッパ特許公開公報0452862A2には、少なくとも50重量%のマイクロクリスタリンセルロースからなり、平均粒子径が100～1000 μ mの不活性な球状の核を、結合剤の水溶液を用いて、活性成分を含む粉体でコーティングし、コーティング剤の水溶液又は水分散液を噴霧して得られた球状の顆粒が開示されている。

【0008】 これらの方法により得られる顆粒剤は、その粒子径の大部分が500 μ m以上という特徴がある。また、顆粒剤は、粒子径が大きいかつ揃っている。従って、溶出制御基剤を被覆し、薬物の溶出性をコントロールする場合、コーティングバラツキが小さく有利である。しかしながら、粒子径が大きいため、調剤性が劣るだけでなく、錠剤やカプセル剤に配合すると、顆粒の添加量のバラツキが大きい。さらには、顆粒剤の剤形では、「第11改正日本薬局方（以下、日局と記載することがある）・製剤総則5顆粒剤」の項において粒度の試験および崩壊の試験が必要であり、それらの規定を満足した薬物放出制御をするには処方化が困難である。

【0009】 一方、散剤は、日局の崩壊試験の規定がなく、また、粒子径が500 μ m以下と小さいため、顆粒剤に比べて調剤性に優れると共に、錠剤やカプセル剤に配合した場合、その添加量のバラツキが小さくなる。また、散剤は、一般に顆粒剤に比べて胃排出速度、吸収性が高い。しかしながら、散剤の胃排出速度が高いため、薬物によっては、血中濃度が早期に高くなり、副作用が発現する場合がある。しかも、前記顆粒剤に関する先行技術のうち、核に薬物を配合し、例えば高分子基剤のコーティングにより薬物溶出制御を行う方法を、そのまま散剤に適用すると、被覆のバラツキが大きくなり、被覆精度が悪くなり、かつコーティング量も多くなる。従って、顆粒剤よりも粒子径の小さな散剤において、薬物の放出を精度よく制御することが困難である。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、粒子径が小さくても、薬物の溶出性を精度よく制御できる散剤およびその製造方法を提供することにある。

【0011】 本発明の他の目的は、前記散剤を含む顆粒剤、錠剤およびカプセル剤を提供することにある。

【0012】

【発明の構成】本発明者らは、散剤において薬物の溶出性を制御するため、鋭意検討した結果、粒子径の小さな核に、(1) 水溶性高分子と(2) 薬物とを含む混合液を噴霧し、(3) 被覆層に薬物を含有させると、被覆のパラツキが小さく、被覆量を多くすることができ、しかも薬物の溶出を適度にコントロールできることを見だし、本発明を完成した。

【0013】すなわち、本発明は、細粒状の核に、水溶性高分子と共に少なくとも1種の生理活性物質（以下、薬物と称する）が被覆され、かつ粒子径が実質的に500 μ m以下である、有核散剤およびその製造方法を提供する。

【0014】また、本発明は、前記有核散剤を含有する顆粒剤、錠剤又はカプセル剤を提供する。

【0015】なお、本明細書において、「実質的」とは、不可避免的に混入する粒子である限り、前記範囲を外れる粒子径の粒子を少量含んでいてもよいことを意味する。

【0016】「被覆」とは、核の表面全体を被覆する場合に限らず、部分的に被覆する場合や、吸着または吸収されている場合も含む意味に用いる。

【0017】さらに、「球状」とは、真球状に限らず、断面楕円状、なす型状、液滴状などの曲面を有する形状も含む意味に用いる。

【0018】細粒状の核の粒子径は、実質的に500 μ m以下であればよく、50~500 μ m、好ましくは100~400 μ m程度である。このような粒子径を有する核としては、例えば、結晶セルロースの200~300 μ mの球形造粒品（旭化成（株）製、アビセルSP、以下、アビセルSPと記載する）、結晶セルロース（3部）と乳糖（7部）による200~350 μ mの球形造粒品（フロイント社製、ノンパレル、以下、NP-7：3と記載する）、結晶セルロース（5部）と乳糖（5部）による200~350 μ mの球形造粒品（フロイント社製、ノンパレル、以下、NP-5：5と記載する）、乳糖（9部）とアルファー化デンプン（1部）による50~250 μ mの攪拌造粒品、特開昭61-213201号公報に記載の微結晶セルロース球形顆粒を分級した500 μ m以下の微粒、スプレーチリングや溶融造粒により球状に形成されたワックス類などの加工品、オイル成分のゼラチンビーズ品などの加工品、ケイ酸ガルスウム、デンプン、キチン、セルロース、キトサンなどの多孔性粒子、グラニュー糖、結晶乳糖、結晶セルロース、塩化ナトリウムなどのバルク品およびそれらの製剤加工品などが挙げられる。

【0019】前記核は後述する薬物を含んでいてもよいが、薬物を含む被覆層により、薬物の放出性をコントロールできるので、核は薬物を含んでいなくてもよい。

【0020】核は、細粒状であっても、被覆のパラツキ

を小さくすると共に、被覆量を多くするため、球状であるのが好ましい。

【0021】水溶性高分子としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（以下、HPCと記載することがある）、ポリビニルピロリドンなどのエタノール可溶性の水溶性高分子；ヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下、HPMCと記載することがある）、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、グアーガムなどのエタノール不溶性の水溶性高分子が挙げられる。なお、エタノール可溶性の水溶性高分子とエタノール不溶性の水溶性高分子とを併用したり、粘度の異なる水溶性高分子を併用することにより、薬物の溶出性をコントロールできる。

【0022】好ましい水溶性高分子には、HPC、HPMC、メチルセルロースなどのセルロース誘導体、ポリビニルアルコールが含まれる。特に好ましい水溶性高分子は、HPC、HPMCなどのセルロース誘導体である。

【0023】HPCは、ヒドロキシプロポキシル基を、例えば、53.4~77.5重量%、好ましくは60~70重量%程度含有する。HPCの20℃における2重量%水溶液の粘度は、通常、1~150000cps程度である。このようなHPCとしては、日局ヒドロキシプロピルセルロースなどが使用される（以下、HPCの粘度はいずれも20℃における2重量%水溶液の値である）。

【0024】なお、本発明で使用されるHPCは、前記特開平2-174931号公報に開示されている低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとは、ヒドロキシプロポキシル基の置換度が異なる。

【0025】HPMCは、メトキシル基とヒドロキシプロポキシル基が結合した混合エーテルである。HPMCのメトキシル基の含有量は、例えば、19~30重量%、ヒドロキシプロポキシル基の含有量は、例えば、4~12重量%程度である。HPMCの20℃における2重量%水溶液の粘度は、通常、1~40000センチストークス程度である。このようなHPMCとしては、日局ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、日局ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906および日局ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910などが使用される。ヒドロキシプロピルメチルセルロースは一種又は二種以上混合して使用できる。

【0026】薬物は、散剤として投与される限り特に限定されない。薬物としては、例えば中枢神経系薬物として、ジアゼパム、イデベノン、アスピリン、イブプロフェン、パラセタモール、ナプロキセン、ピロキシカム、ジクロフェナック、インドメタシン、スリンダック、ロラゼパム、ニトラゼパム、フェニトイン、アセトアミノフェン、エテンザミド、ケトプロフェンなど；循環器系

薬物として、モルシドミン、ピンボセチン、塩酸デラブリル、プロブラノール、メチルドパ、ジピリダモール、フロセミド、トリアムテレン、ニフェジピン、アテノロール、スピロノラクトン、メトプロロール、ビンドロール、カプトプリル、硝酸イソソルビドなど；呼吸器系薬物として、アムレキサノクス、デキストロメトルファン、テオフィリン、ブソイドエフェドリン、サルブタモール、グアイフェニシンなど；消化器系薬物として、ランソプラゾール、オメプラゾールなどのベンツイミダゾール系薬物、シメチジン、ラニチジン、パンクレアチン、ピサコジル、5-アミノサリチル酸など；抗生物質及び化学療法剤として、セファレキシン、セファクロール、セフラジン、アモキシシリン、ピバンピシリン、バカンピシリン、ジクロキサシリン、エリスロマイシン、エリスロマイシンステアレート、リンコマイシン、ドキシサイクリン、トリメトプリム／スルファメトキサゾールなど；代謝系薬物として、セラベプターゼ、塩化リゾチーム、アデノシントリフォスフェート、グリベンクラミド、塩化カリウムなど；ビタミン系薬物としては、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンC、フルスルチアミン、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンD、ビタミンKなど；制酸剤等が挙げられる。これらの薬物は一種または二種以上使用できる。

【0027】薬物を含む被覆層は、有核散剤の強度を増すため、例えば特開平2-174931号公報に記載の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（以下、L-HPCと記載する）や、その他の添加剤を含んでもよい。

【0028】該添加剤としては、散剤を製造する際に一般に配合される添加剤が使用できる。添加剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、ショ糖、タルク、結晶セルロース、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システインなどの賦形剤；アルファ化デンプン、部分アルファ化デンプン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリン、アラビアゴムなどの結合剤；カルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプン類、クロスリンクドカルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスリンクドインソルブルポリビニルピロリドンなどの崩壊剤；酸化チタン、ベンガラ、タール色素などの着色剤などが挙げられる。これらの添加剤は2種以上用いてもよい。

【0029】HPC及び／又はHPMCなどの水溶性高分子の含量は、有核散剤中の薬物の溶出性をコントロールできる範囲であればよく、例えば、0.1重量～50重量%、好ましくは1～30重量%程度である。水溶性高分子の割合が、0.1重量%未満である場合には、薬物の溶出をコントロールするのが困難であり、50重量%を越えると薬物含有量が低下する。

【0030】核に対する被覆層の割合は、薬物の溶出性

を制御できる範囲で選択でき、例えば、核100重量部に対して、50～400重量部程度である。被覆量が50重量部未満では、薬物の溶出をコントロールするのが困難であり、400重量を越えると、粒が大きく成長し、散剤の粒度規格内に入りにくくなる。

【0031】なお、被覆層は複数の層で形成されていてもよく、複数の被覆層の少なくとも1つの層が薬物を含有一つあればよい。

【0032】本発明の有核散剤の粒子径は、実質的に500μm以下、好ましくは50～500μm、さらに好ましくは100～400μmである。粒子径が500μmを越えると、前記のように調剤性が低下し易い。なお、粒子径が50μmより小さくなると、製造中に静電気により製造機器の壁に散剤が付着する等の問題が生じ易くなる。

【0033】本発明の有核散剤は適切な粒子径の核に、水溶性高分子、例えばHPC及び／又はHPMCの粘度のグレードや含有量、およびエタノール可溶性の水溶性高分子（例えばHPC）とエタノール不溶性の水溶性高分子（例えばHPMC）との比率を選択することにより、薬物の溶出性をコントロールできる。また、薬物の溶解する液性の影響が余りなく、溶出性を適当にコントロールできる。

【0034】本発明の製造方法では、前記細粒状の核を、水溶性高分子および少なくとも1種の生理活性物質を含む混合液で被覆する。

【0035】前記混合液は、溶液であってもよく、分散液であってもよい。混合液は、水、エタノールなどの有機溶媒またはこれらの混液を用いて調製できる。

【0036】混合液中の水溶性高分子の濃度は、薬物及び添加剤の割合により異なるが、通常、0.1～50重量%、好ましくは0.5～10重量%程度である。濃度が0.1重量%未満では、核に対する薬物の結合力が小さく、50重量%を越えると、混合液の粘度が増大して作業性が低下し易い。

【0037】被覆層は1つの層に限らず複数の層で形成してもよい。この場合、水溶性高分子の配合割合や粘度のグレードを選定したり、薬物や他の添加剤の割合が変化した混合液を用いて順次被覆し、各層の薬物濃度を連続的にまたは段階的に変動させてもよい。その場合、被覆層全体が水溶性高分子を0.1～50重量%含む限り、0.1～50重量%の配合割合を外れた混合液で被覆してもよい。さらには、複数の層間に、公知の方法により非活性の被膜を形成し、薬物を含む各層間を遮断してもよい。

【0038】また、配合性が悪い2種以上の薬物を配合する場合、それぞれの混合液を同時にまたは別々に使用して、核を被覆してもよい。

【0039】本発明の他の方法においては、混合液を核に噴霧しながら、薬物及び／又は添加剤を混和した粉末

散布剤を散布してもよい。この方法では、粉末状散布剤を散布するという簡単な操作で被覆層を形成できる。散布剤の粒度は、一般に約100 μ m以下、好ましくは約50 μ m以下である。

【0040】前記の方法により核を混合液などで被覆することにより、造粒が行なわれる。造粒温度は、薬物の安定性を損わない範囲で行なわれる。薬物の安定性が高い場合には、混合液の温度は特に調整する必要はなく、一般に1~30℃程度の室温で行なうことができる。核を被覆する方法は特に制限されず、例えば、遠心流動型コーティング造粒装置、流動型コーティング造粒装置、攪拌造粒装置などの慣用の設備が使用できる。遠心流動型コーティング造粒装置の具体例としては、例えば、フロイント社製のCF装置やスパイラフロー、パウレック社製のマルチブレックス、不二パウダル社製のニューマルメなどが挙げられる。

【0041】造粒物を乾燥した後、篩により粒度の揃った有核散剤が得られる。散剤の形状は、通常、核に対応しているので、略球形の有核散剤を得ることもできる。篩としては、例えば32メッシュ(500 μ m)の丸篩が使用でき、32メッシュを通過する散剤を選別することにより、有核散剤が得られる。

【0042】このようにして得られた有核散剤には、味のマスクング、腸溶性、胃溶性などを付与するため、慣用の方法によりコーティングを施してもよい。

【0043】コーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、ブルロニックF68、ヒマシ油、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(以下、HP-55と記載する)、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、アクリル酸コポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース、ポリビニルアセタリジエチルアミノアセテート、セラック、ワックス類、及びタルク、酸化チタン、ベンガラ等の色素が挙げられる。

【0044】有核散剤は、そのまま散剤として使用できる。さらに、有核散剤は、慣用の方法に従って、顆粒や錠剤に添加し顆粒剤や錠剤としてもよく、カプセルに充填したカプセル剤としてもよい。

【フィルム液】

HPMC (タイプ2910、粘度6センチストークス)	22.4g
マクロゴール6000	4.6g
酸化チタン	2.6g
黄色三二酸化鉄	0.4g
水	370.0g

得られたフィルムコーティング有核散剤を、「日局製剤総則11散剤の項・粒度の試験」に従って粒度を評価したところ、下記のように、日局の規定に適合する細粒の

【0045】

【発明の効果】本発明の有核散剤や、顆粒剤、錠剤およびカプセル剤に含まれる有核散剤は、調剤性に優れ、添加量のバラツキが小さいと共に、粒子径が小さくても、薬物の放出性を精度よく制御できる。

【0046】また、本発明の製造方法によれば、前記の如き優れた特性を有する有核散剤を簡便かつ容易に得ることができる。

【0047】

【実施例】以下、実施例、比較例及び実験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0048】実施例1

有核散剤の製造

アビセルSP(200~300 μ m)700gを流動型コーティング造粒機(パウレック社製:FD-3S)に入れ、送風温度70℃、品温約40℃にコントロールしながら、ボトムスプレー方式で、予め調製した下記組成のバルク液を噴霧しコーティングした。規定量のバルク液を噴霧した時点で噴霧を止め、そのまま乾燥を1分間行なった後、32メッシュの丸篩で篩過し、920gの有核散剤を得た。

【0049】

【バルク液】

ビンボセチン	10g
乳糖	50g
タルク	40g
L-HPMC	40g
HPC (タイプM、粘度300cps)	12g
HPC (タイプL、粘度8cps)	88g
水	2160g

フィルムコーティング有核散剤の製造

得られた有核散剤470gを上記流動型コーティング造粒機に入れ、送風温度65℃、品温約38℃にコントロールしながら、ボトムスプレー方式で、予め調製した下記組成のフィルム液を10g/分の液速で噴霧し、コーティングした。規定量のフィルム液を噴霧した時点で噴霧を止め、そのまま乾燥を1分間行なった後、32メッシュの丸篩で篩過し、480gのフィルムコーティング有核散剤を得た。

【0050】

散剤であった。

【0051】

篩	重量比
18号(850 μ m) 残留	0%
30号(500 μ m) 残留	1%
200号(75 μ m) 残留	99%
200号(75 μ m) 通過	0%

実施例2

有核散剤およびフィルムコーティング有核散剤の製造

実施例1のアビセルSPに代えてNP-7:3(200~350 μ m)700gを用いる以外、実施例1と同様にして、925gの有核散剤および480gのフィルムコーティング有核散剤を得た。

【0052】フィルムコーティング有核散剤の粒度の試験結果も日局の規定に適合する細粒の散剤であった。

【0053】

【0044】

篩	重量比
18号(850 μ m) 残留	0%
30号(500 μ m) 残留	0%
200号(75 μ m) 残留	100%
200号(75 μ m) 通過	0%

実施例3

有核散剤の製造

NP-5:5(200~350 μ m)70gをミニCF機(フロイント社製)に入れ、ローター回転数を400rpmとし、HPMC(タイプ2910)を1重量%溶解した水/エタノールの混合溶液を、2g/分の条件で噴霧しながら、ランソブラゾール10g、炭酸マグネシウム10g、グラニウ糖10g、トウモロコシデンプン20gを均質に混和した散布剤を4g/分で散布した。散布終了後もコーティング液を噴霧し、造粒物を得た。造粒物を40℃で16時間真空乾燥し、32メッシュ丸篩を用いて篩過したところ、得られた造粒物は下記のように日局の粒度試験に合格する有核散剤であった。

【0054】

篩	重量比
18号(850 μ m) 残留	0%
30号(500 μ m) 残留	2%
200号(75 μ m) 残留	98%
200号(75 μ m) 通過	0%

カプセル剤の製造

得られた有核散剤240mgをカプセル充填機(パークデービス社製)を用いて2号硬カプセル(重量:65mg)に充填しカプセル剤を製造した。

【0055】実施例4

有核散剤の製造

乳糖900gとアルファ化デンプン100gをパーチカルグラニュレーター(パウレック社製:FM-VG-

[バルク液]

セラベプターゼ

乳糖

10g

3g

10

10)に入れ、400rpmで1分間攪拌した後、水を添加し造粒した。造粒物を40℃で16時間真空乾燥した後、60メッシュ(250 μ m)と200メッシュ(74 μ m)の篩で分級し、74~250 μ mの核を得た。得られた核760gを、予め調製した下記組成のバルク液を用いて、実施例1と同様にしてコーティングし、970gの有核散剤を得た。

【0056】

[バルク液]

ビンゴセチン	100g
乳糖	10g
タルク	10g
L-HPC	20g
HPC(タイプM)	20g
HPC(タイプSSL、粘度2cps)	80g
水	2160g

得られた有核散剤は、下記の通り、日局の粒度試験に適合していた。

【0057】

篩	重量比
18号(850 μ m) 残留	0%
30号(500 μ m) 残留	1%
200号(75 μ m) 残留	98%
200号(75 μ m) 通過	1%

錠剤の製造

得られた有核散剤500g、結晶セルロース200g、トウモロコシデンプン49gおよびステアリン酸マグネシウム11gを、タンプル型混合機(昭和化学機械製作所製;TM-15)で10回転させ混合した。混合物をピュアプレス・コレクト12HUK(菊水製作所製)と、9.5mm ϕ 平面の杵を使用し、圧縮圧1トン/杵で打錠した。錠剤の重量は1錠380mg、厚みは4mmであり、崩壊時間は2分の素錠を得た。

【0058】実施例5

有核散剤の製造

グラニウ糖を篩過し300~400 μ mの核を得た。核2670gをCF機(フロイント社製:CF-360)に入れ、ローター回転数100rpmで、予め調製した下記組成のバルク液を10ml/分で噴霧し造粒した。造粒物を40℃で16時間真空乾燥し、32メッシュ丸篩で篩過した。

【0059】

11	12
タルク	5 g
L-HPC	10 g
HPMC (タイプ2208、粘度4000センチストークス)	2 g
水	270 g

得られた有核散剤は、下記の通り、日局の粒度試験に適合していた。

【0060】

篩	重量比
18号(850 μ m) 残留	0%
30号(500 μ m) 残留	3%
200号(75 μ m) 残留	96%
200号(75 μ m) 通過	1%

腸溶性有核散剤の製造

前記有核散剤480gをFD-3Sに入れ、送風温度60℃、排気温度約40℃にコントロールし、予め調製した下記組成の腸溶性フィルム液をトップスプレー方式で15g/分で噴霧し、腸溶性有核散剤を得た。

【0061】

HP-55	116 g
セラック	28 g
マクロゴール6000	6 g
エタノール	563 g
アセトン	1315 g

得られた腸溶性有核散剤は、下記の通り、日局の粒度試験に適合していた。

【0062】

篩	重量比
18号(850 μ m) 残留	0%
30号(500 μ m) 残留	4%
200号(75 μ m) 残留	96%
200号(75 μ m) 通過	0%

さらに、腸溶性有核散剤を60メッシュ(250 μ m)の篩で分級し、60メッシュ残留品について耐酸性試験を行った。試験方法は日局・一般試験法46溶出試験法の第1法に準じた。なお、腸溶性有核散剤の粒度が細かいため、回転バスケットの網は80メッシュを用いた。

	実施例7	実施例8	実施例9
HPC (タイプM)	—	12 g	—
HPC (タイプL)	100 g	—	—
HPC (タイプSSL)	—	88	100 g

得られた有核散剤は、下記の通り、いずれも日局の粒度試験に適合していた。

篩	実施例7	実施例8	実施例9
18号(850 μ m) 残留	0%	0%	0%
30号(500 μ m) 残留	1%	1%	0%
200号(75 μ m) 残留	99%	99%	100%
200号(75 μ m) 通過	0%	0%	0%

実施例10~12

バルク液のHPCをHPMCに代え、かつHPMCと乳糖との使用量を下記のように変動させる以外、実施例1

【0063】日局・一般試験法38崩壊試験法の第1液を試験液として用いた結果、1時間操作後のセラベプターゼ含量は93%であり、耐酸性が確保されていた。

【0064】実施例6

有核散剤の製造

10 乳糖800gおよびアビセルRC(旭化成(株)製)200gをパーチカルグラニューレーター(FM-VG-10)に入れ、250rpmで撹拌しながら水350mlを添加し練合した。練合物を0.4mm ϕ のパンチングが開いたスクリーン付きの砂粒機(菊水製作所製:RG-C125)で押し出し造粒した。

【0065】造粒物を40℃で16時間真空乾燥し、乾燥物を1mm ϕ パンチングが開いたスクリーン付きのパワーミル(昭和化学機械製作所製:P-3)で整粒し、円柱状の核とした。

20 【0066】得られた核700gを用い、実施例1と同様にして、900gの有核散剤を得た。得られた有核散剤は、下記の通り、日局の粒度試験に適合していた。

【0067】

篩	重量比
18号(850 μ m) 残留	0%
30号(500 μ m) 残留	3%
200号(75 μ m) 残留	89%
200号(75 μ m) 通過	8%

実施例7~9

30 バルク液のHPCのグレードとその量を下記のように変更する以外、実施例1の有核散剤の製造と同様にして、有核散剤を製造した。

【0068】

【0069】

の有核散剤の製造と同様にして、有核散剤を製造した。

【0070】

13

14

HPMC (タイプ2910)

実施例10 実施例11 実施例12

乳糖

100g 120g 50g

50g 30g 100g

【0071】

得られた有核散剤は、下記の通り、いずれも日局の粒度試験に適合していた。

篩	実施例10	実施例11	実施例12
18号(850 μ m) 残留	0%	0%	0%
30号(500 μ m) 残留	2%	3%	1%
200号(75 μ m) 残留	98%	97%	99%
200号(75 μ m) 通過	0%	0%	0%

比較例1

実施例6の乳糖を10g減量し、ビンボセチンを10g増量する以外、実施例6の有核散剤の製造と同様にして散剤を得た。得られた散剤は、下記の通り、日局の粒度試験に適合していた。

【0072】

篩	重量比
18号(850 μ m) 残留	0%
30号(500 μ m) 残留	3%
200号(75 μ m) 残留	92%
200号(75 μ m) 通過	5%

比較例2

ビンボセチン10g、乳糖740g、結晶セルロース200g、HPC (タイプL) 50gをパーチカルグラニュレーター (FM-VG-10) に入れ、400rpmで攪拌しながら水150mlを添加し練合した。練合物を40℃で16時間真空乾燥し、乾燥物を32メッシュ

丸篩で篩過し散剤を得た。得られた散剤は、下記の通り、日局の粒度試験に適合していた。

【0073】

篩	重量比
18号(850 μ m) 残留	0%
30号(500 μ m) 残留	3%
200号(75 μ m) 残留	88%
200号(75 μ m) 通過	9%

実験例1

- 20 実施例1～3で得た有核散剤、比較例1及び比較例2で得た散剤の溶出性を、日局・溶出試験法第2法(100rpm)で試験した。試験液はビンボセチンの溶解性がよい日局・第1液を使用した。試験結果を表1に示す。

【0074】

【表1】

表 1

溶出時間	1分	2分	5分	10分	20分
実施例1	10%	40%	65%	80%	95%
実施例2	20%	60%	85%	95%	100%
実施例3	20%	50%	70%	80%	90%
比較例1	95%	100%	100%	100%	100%

表1から明らかなように、各実施例の有核散剤は試験液の液性による溶出率の立上りが、比較例の散剤のように急激でなく、従って、服用時にも薬物の血中濃度の急激な立上りがないと示唆される。

【0075】 実験例2

実施例1、実施例7～9で得た有核散剤の溶出性を、実験例1と同様にして調べた。結果を表2に示す。

【0076】

【表2】

表 2

溶出時間	1分	2分	5分	10分	20分
実施例1	10%	40%	65%	80%	95%
実施例7	45%	85%	95%	100%	100%
実施例8	30%	70%	90%	95%	100%
実施例9	70%	85%	100%	100%	100%

表2から、HPCのグレード(粘度)により溶出性をコントロールできることが確認された。

【0077】実験例3

実施例1、実施例10～12で得た有核散剤の溶出性

を、実験例1と同様にして調べた。結果を表3に示す。

【0078】

【表3】

表 3

溶出時間	1分	2分	5分	10分	20分
実施例1	10%	40%	65%	80%	95%
実施例10	35%	70%	85%	95%	100%
実施例11	5%	20%	50%	75%	85%
実施例12	50%	85%	95%	100%	100%

表3より、HPMCの添加量により溶出性をコントロールできることが確認された。

【0079】実施例13

実施例1と同じ方法でバルク液のビンボセチンをイデベ
40 ノンに変更し、925gの有核散剤を得た。得られた散
剤は下記のように日局の粒度試験に合格した。

【0080】

篩	重量比
18号(850 μ m) 残留	0%
30号(500 μ m) 残留	1%
200号(75 μ m) 残留	99%
200号(75 μ m) 通過	0%

実施例14

ケイ酸カルシウム(多孔性の粉末、徳山曹達(株)社

製)400gを実施例1の流動型コーティング造粒機に
入れ、送風温度80℃、品温約35℃にコントロールし
ながら、トップスプレー方式で5%濃度のHPMC水溶
液を20g/分の液速で噴霧し、造粒した。HPMCと
して250gをスプレーした時点で造粒を止め、そのま
ま乾燥を5分間行った後、42メッシュ(350 μ m)
と80メッシュ(177 μ m)の丸篩を用い177 μ m
～350 μ mの核を得た。

【0081】得られた核1.30gを、前記の流動コー
ティング造粒機に入れ、送風温度60℃、品温約35℃に
コントロールしながら、ボトムスプレー方式で5%濃度
のエチルセルロース(粘度グレード:7cp)のエタノ
ール溶液を8g/分の液速で噴霧し、コーティングし
た。エチルセルロースとして39gをスプレーした時点

17

でコーティングをやめ、そのまま乾燥を3分間行った後、32メッシュ(500 μ m)の丸篩を用い被覆核を得た。

【0082】得られた被覆核60gを、予め調製した下記組成のバルク液を用いて、実施例1と同様にしてコーティングし、80gの有核散剤を得た。

【0083】

[バルク液]

塩酸デラブリル	3 g
乳糖	3 g
タルク	4 g
L-HPC	4 g

HPC (タイプM)

18

2 g

HPC (タイプL)

8 g

水

216 g

得られた有核散剤は、下記の通り、日局の粒度試験に適合した。

【0084】

篩

重量比

18号(850 μ m) 残留

0%

30号(500 μ m) 残留

4%

200号(75 μ m) 残留

96%

200号(75 μ m) 通過

0%

10

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁵

47/38

識別記号

庁内整理番号

FI

技術表示箇所

C 7329-4C

D 7329-4C